

가족력이 없는 조화운동불능 동반 선천안운동행위상실증

홍사민 · 한승한 · 이종복

연세대학교 의과대학 안과학교실, 시기능개발연구소

목적 : 가족력이 없는 조화운동불능 동반 선천안운동행위상실증(sporadic congenital oculomotor apraxia associated with ataxia) 환자의 임상경과에 대해 알아보고자 하였다.

대상과 방법 : 1994년 6월부터 2004년 3월까지 본원에 내원한 조화운동불능을 동반하는 선천안운동행위상실증 환자 중 가족력이 없는 환자 세 명을 대상으로 안운동행위상실증 및 조화운동불능의 변화양상을 살펴보았다.

결과 : 가족력이 없는 조화운동불능 동반 선천안운동행위상실증 환자들은 모두 성장하면서 안운동행위상실증의 특징적인 머리돌림은 점차 감소하였으며, 안운동행위상실증과 조화운동불능이 점차 호전되는 좋은 경과를 보였다.

결론 : 조화운동불능이 동반된 선천안운동행위상실증 환자에서 가족력이 없고 다른 유전질환을 의심할 만한 임상적 징후나 유전자 이상을 보이지 않으면, 성장하면서 안운동행위상실증과 조화운동이 모두 점차 호전되는 좋은 예후를 기대할 수 있다.

〈한안지 46(8):1368-1373, 2005〉

선천안운동행위상실증은 수직방향 신속운동(vertical saccade)은 보존되나 수평방향 신속운동(horizontal saccade)은 장애를 보이는 선천안운동질환의 일종이다.¹ 조화운동불능이 선천안운동행위상실증이 조화운동불능과 동반되어 나타나는 경우에는 모세혈관확장성조화운동불능(ataxia telangiectasia), 제1형 안운동행위상실증동반조화운동불능(ataxia with oculomotor apraxia type 1, AOA1), 제2형 안운동행위상실증동반조화운동불능(ataxia with oculomotor apraxia type 2, AOA2) 등의 보통염색체열성유전소뇌조화운동불능(autosomal recessive cerebellar ataxia, ARCA)을 의심해볼 수 있으며,²⁻⁴ 국내에서는 조 등⁵이 Joubert 증후군을 보고한 적이 있다. 본 연구는 조화운동불능 동반하는 선천안운동행위상실증 환자 중 가족력이 없는 환자를 대상으로 안운동행위상실증 및 조화운동불능의 변화양상을 살펴봄으로써, 가족력이 없는

조화운동불능 동반 선천안운동행위상실증 환자의 임상경과를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

1994년 6월부터 2004년 3월까지 본원에 내원한 조화운동불능 동반 선천안운동행위상실증 환자 중 가족력이 없는 세 명의 환자를 대상으로 하였다. 초진 시 텔러시력표(Teller acuity cards)를 이용한 시력검사, 조절마비굴절검사, 세극등검사, 눈운동검사, 안저검사, 보기운동눈떨림(optokinetic nystagmus, OKN)검사, 안뜰눈반사(vestibulo-ocular reflex, VOR)검사, 시유발전위(visual evoked potential, VEP)검사 등의 안과검사와 뇌자기공명영상검사를 시행하였고, 염색체검사 및 혈청 알파태아단백질(alpha-fetoprotein, AFP), 암종태아성항원(carcinoembryogenic antigen, CEA), 면역글로불린, 알부민, 콜레스테롤 등의 혈액검사를 시행하였다. 이후 2004년 11월까지 환아들을 3~6개월 간격으로 추적관찰하면서 안운동행위상실증의 특징적인 머리돌림을 비롯한 안운동행위상실증과 조화운동불능의 변화양상을 관찰하였다.

결 과

첫 번째 환아는 초진 후 5년간 추적관찰하였다. 생후 10개월 된 남아가 출생시부터 물체를 주시하지 못하는

〈접수일 : 2004년 12월 1일, 심사통과일 : 2005년 7월 12일〉

통신저자 : 한 승 한
서울시 강남구 도곡동 146-92
연세대학교 영등세브란스병원 안과
Tel: 02-3497-3442, Fax: 02-3463-1049
E-mail: shhan222@yumc.yonsei.ac.kr

* 본 논문의 요지는 2004년 대한안과학회 제92회 추계학술대회에서 포스터로 발표되었음.

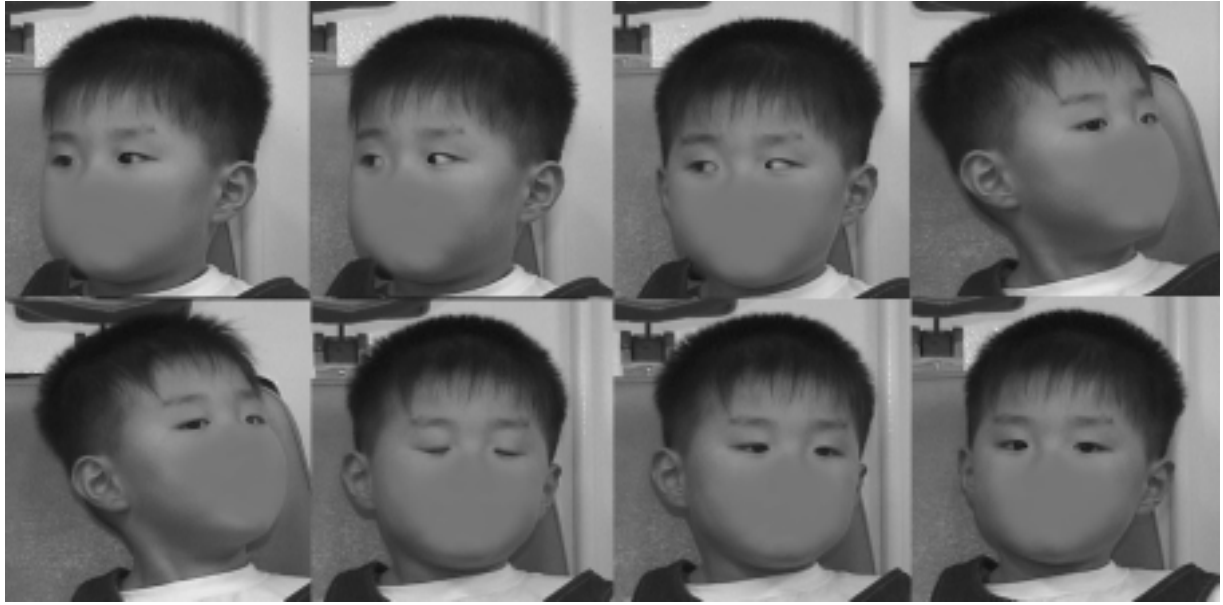


Figure 1. Sporadic congenital oculomotor apraxia associated with ataxia, patient no. 1.



Figure 2. Sporadic congenital oculomotor apraxia associated with ataxia, patient no. 2.

것을 주소로 내원하였다. 환아는 안운동행위상실증의 특징적인 머리돌림을 보였고(Fig. 1), 조화운동불능을 동반하였다. 환아와 유사한 증상을 보이는 가족력은 없었다. 조절마비굴절검사에서 양안 모두 +4.00 디옵터(D)였으며 직접 및 간접 동공반사는 정상이었고, 세극등검사와 안저검사에서는 정상소견을 보였다. 안뜰눈반사는 정상이었으며, 보기운동눈떨림검사에서는 수평방향은 음성반응, 수직방향은 양성반응을 보였다. 시유발

전위검사, 뇌자기공명영상검사, 염색체검사에서는 특이소견을 보이지 않았다. 환아는 초진 후 5년간의 추적관찰 기간 동안 머리돌림을 비롯한 안운동행위상실증과 조화운동불능이 많이 호전되었다.

두 번째 환아는 8년 9개월 동안 관찰되고 있다. 생후 4개월 된 남아가 잘 따라보지 못함을 주소로 내원하였다. 안운동행위상실증의 특징적인 머리돌림과 조화운동불능 소견을 보였다(Fig. 2). 유사한 증상의 가족력은



Figure 3. Sporadic congenital oculomotor apraxia associated with ataxia, patient no. 3.

없었고, 당시 시행한 뇌자기공명영상과 염색체검사는 정상이었다. 동공반사 및 안뜯눈반사는 정상이었고 세극등검사와 안저검사에서 이상소견은 보이지 않았다. 보기운동눈떨림검사에서 수평방향은 음성반응, 수직방향은 양성반응을 보였으며, 시유발전위검사는 정상이었다. 초진시에는 나타나지 않았으나 2년 후 40 프리즘 디옵터의 외사시 소견이 나타나, 초진 후 5년 뒤에 10.0 mm 양안 외직근후전술을 시행하였다. 환이는 초진 후 8년 9개월 동안 추적관찰되고 있으며, 머리돌림을 비롯한 안운동행위상실증, 조화운동불능의 증상이 매우 호전되어 현재는 거의 나타나지 않고 있다.

세 번째 환이는 초진 후 8개월간 추적관찰하였다. 생후 4세된 남자 환이가 출생시부터 물체를 잘 주시하지 못하는 것을 주소로 내원하였다. 환이는 선천안운동행위상실증이나 조화운동불능의 가족력은 없었으며, 조화운동불능 소견과 안운동행위상실증의 특징적인 머리돌림을 소견을 보였다(Fig. 3). 텔러시력표를 이용한 시력은 우안은 20/380, 좌안은 20/470 였고, 직접 및 간접 동공반사는 정상이었다. 세극등검사, 안저검사, 시유발전위검사에서 특이 소견은 보이지 않았다. 보기운동눈떨림검사에서 수평방향은 음성반응, 수직방향은 양성반응을 보였다. 뇌자기공명영상검사, 염색체검사 및 선천성대사이상검사(Newborn Screening (Acylcarnitines) by MS/MS 43종)에서는 이상소견을 나타내지 않았다. 환이는 초진 후 8개월간 관찰되고 있으며, 머리돌림 및 안운동행위상실증, 조화운동불

능이 조금씩 호전되는 양상을 보이고 있다.

고 찰

선천안운동행위상실증은 1952년에 Cogan¹에 의해 처음 기술된 선천성안운동질환의 일종이다. 선천안운동행위상실증 환이는 수직방향 신속운동은 보존되나 수평방향 신속운동은 장애를 보이며, 이로 인해 안운동행위상실증의 특징인 머리돌림이 나타난다. 선천안운동행위상실증의 임상양상은 환자의 나이와 운동발달정도에 따라 다양하게 나타난다. 머리가누기가 되지 않는 영아에서는 시각자극에 의한 적절한 눈운동이 관찰되지 않아 피질맹(cortical blindness)처럼 보이기도 하지만,^{6,7} 보통 생후 4~8개월에는 안운동행위상실증의 특징적인 머리돌림이 나타난다.⁸ 환이는 머리를 고정한 상태에서 수평방향 신속운동을 시작하기 어려우며, 이로 인하여 옆의 사물을 볼 때 먼저 눈을 깜빡인 후(blinking) 눈보다 먼저 머리를 돌려 시선을 옮기기 시작한다. 환이는 시선이 보고자 하는 대상을 지나칠 때까지 과도하게 머리를 돌리며, 이를 통해 시선이 일단 목표한 사물에 고정되면 계속 그 물체를 주시하면서 제일눈위치(primary position)가 될 때까지 머리를 다시 반대쪽으로 돌린다. 즉, 안운동행위상실증 환이는 수평방향 신속운동의 장애로 인하여 안뜯눈반사를 이용하여 물체를 주시하며, 이것이 안운동행위상실증의 특징적인 머리돌림으로 나타나는 것이다.^{2,8} 환이가 점차 성장하면

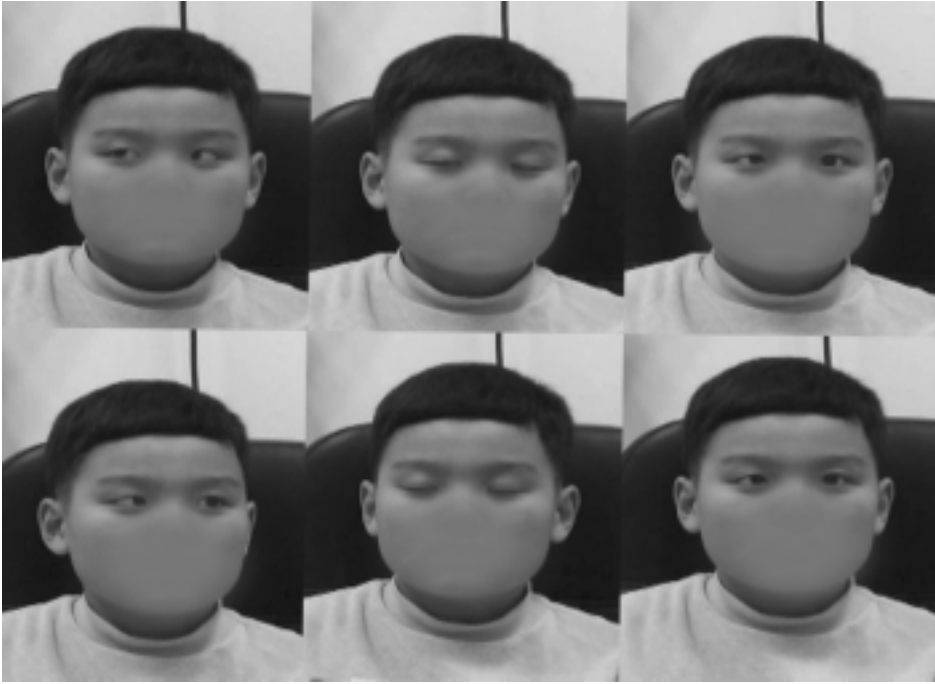


Figure 4. Sporadic congenital oculomotor apraxia associated with ataxia, patient no. 2 at 9 years of age.

서 머리돌림은 줄어들고 신속운동은 다소 호전되는 경우가 많다.^{9,10}

선천안운동행위상실증은 가족력이 있고 일란성쌍둥이에서 발현 빈도가 높으며 남아에서 호발하는 것으로 보아 유전경향이 있음을 알 수 있으나,^{11,12} 원인이나 정확한 병변부위가 밝혀지지 않는 것이다. 선천안운동행위상실증이 종양이나 Joubert 증후군 등의 중추신경계 병변과 동반되는 경우도 있으나,¹³⁻¹⁵ 신경방사선학적 이상과 선천안운동행위상실증의 정확한 관계도 아직 확실히 밝혀져 있지 않다.¹⁶

조화운동불능과 안운동행위상실증이 동반되어 나타나는 경우로는 모세혈관확장성조화운동불능(ataxia telangiectasia), 제1형 안운동행위상실증동반조화운동불능, 제2형 안운동행위상실증동반조화운동불능 등이 있다.²⁻⁵ 이들은 모두 보통염색체열성유전 소뇌조화운동불능의 일종으로, 가족력이 있으며 각각 특이 유전자의 변이와 전신증상을 동반한다. 모세혈관확장성조화운동불능은 염색체 11q22-q23의 ATM (ataxia-telangiectasia mutated) 유전자의 변이와 관련되어 있고,¹⁷⁻¹⁹ 진행성소뇌조화운동불능(progressive cerebellar ataxia), 모세혈관확장증, 면역결핍, 압등을 특징으로 하며 안운동행위상실증이 동반될 수 있다. 또한 혈청 알파태아단백질과 암종태아성항원의 수치가 증가되고 면역글로불린의 수치가 감소되며, 염색체불안정성(chromosomal instability) 및 방사선민감성(radiation sensitivity)을 보인다.^{3,4,20,21}

제1형 안운동행위상실증동반조화운동불능은 염색체

9p13의 aparataxin 유전자(APTX)의 변이와 관련되어 있으며,^{22,23} 소뇌조화운동불능, 무도성운동(choreric movement), 안운동행위상실증, 감각운동신경장애(sensory motor neuropathy), 고콜레스테롤혈증, 저알부민혈증 등의 특징을 나타낸다.^{2,4,24-28} 제2형 안운동행위상실증동반조화운동불능증은 염색체 9q34의 senataxin 유전자(SETX)의 변이와 관련되어 있으며,²⁹⁻³¹ 소뇌조화운동불능, 안운동행위상실증, 감각운동신경장애, 혈청 알파태아단백질의 증가 등의 특징을 보인다.^{2,4,24,31} 조화운동불능과 선천안운동행위상실증이 동반되어 나타나는 경우에 의심해볼 수 있는 이들 유전질환들은 증상이 점차 악화되는 좋지 않은 임상경과를 보인다.

본 연구는 조화운동불능을 동반한 선천안운동행위상실증 환자들 중 가족력이 없는 세 명의 환아를 대상으로 하였다. 이들은 선천안운동행위상실증이나 조화운동불능의 가족력이 없었고, 유전질환을 의심할만한 다른 임상적 징후를 보이지 않았다. 뇌자기공명영상검사 및 유전자검사서 특이소견은 보이지 않았으며, 생화학적 지표(AFP, CEA, 면역글로불린)는 정상이었다. 세 명의 환아는 모두 성장하면서 안운동행위상실증의 특이한 머리돌림은 점차 감소하였으며, 안운동행위상실증과 조화운동불능이 점차 호전되는 좋은 경과를 보였다(Fig. 4).

선천안운동행위상실증 환아는 점차 성장하면서 머리돌림은 줄어들고 신속운동은 다소 호전되는 좋은 경과를 보이는 경우가 많아 좋은 예후를 기대할 수 있으나, 선천안운동행위상실증 환아에서 조화운동불능이 동반

된 경우에는 보통염색체열성유전 소뇌조화운동불능의 유전질환을 의심할 수 있으며 이들은 증상이 점차 악화되는 좋지 않은 예후를 보인다. 그러나 조화운동불능 동반 선천안운동행위상실증 환아라도 가족력이 없으며 유전질환을 의심할 만한 다른 임상적 징후를 보이지 않으면 좋은 예후를 기대할 수 있을 것이라 사료된다.

참고문헌

- 1) Cogan DG. A type of congenital ocular motor apraxia presenting jerky head movements. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1952;56:853-62.
- 2) Le Ber I, Moreira MC, Rivaud-Pechoux S, et al. Cerebellar ataxia with oculomotor apraxia type 1: clinical and genetic studies. *Brain* 2003;126:2761-72.
- 3) Di Donato S, Gellera C, Mariotti C. The complex clinical and genetic classification of inherited ataxias, II. Autosomal recessive ataxias. *Neurol Sci* 2001;22:219-28.
- 4) Le Ber I, Bouslam N, Rivaud-Péchoux S, et al. Frequency and phenotypic spectrum of ataxia with oculomotor apraxia 2: a clinical and genetic study in 18 patients. *Brain* 2004;127:759-67.
- 5) Cho EH, Kim YS, Jin YH. Joubert syndrome presented with ocular motor apraxia. *J Korean Ophthalmol Soc* 1995;36:2276-81.
- 6) Gittinger JW Jr, Sokol S. The visual-evoked potential in the diagnosis of congenital ocular motor apraxia. *Am J Ophthalmol* 1982;93:700-3.
- 7) Rosenberg ML, Wilson E. Congenital ocular motor apraxia without head thrusts. *J Clin Neuroophthalmol* 1987;7:26-8.
- 8) Bachynski BN. Ocular motility disorders. In: Kright KW ed. *Pediatric ophthalmology and strabismus*. St. Louis: Mosby-Year Book Inc, 1995;chap.47.
- 9) Cogan DG, Chu FC, Reingold D, Tychsen L. A long-term follow-up of congenital ocular motor apraxia: case report. *Neuro-Ophthalmology* 1980;1:145-7.
- 10) Zee DS, Yee RD, Singer HS. Congenital ocular motor apraxia. *Brain* 1977;100:581-99.
- 11) Borchert MS, Sadun AA, Sommers JD, Wright KW. Congenital ocular motor apraxia in twins. Findings with magnetic resonance imaging. *J Clin Neuroophthalmol* 1987;7:104-7.
- 12) Vassella F, Lutschg J, Mumenthaler M. Cogan's congenital ocular motor apraxia in two successive generations. *Dev Med Child Neurol* 1972;14:788-96.
- 13) Summers CG, MacDonald JT, Wirtschafter JD. Ocular motor apraxia associated with intracranial lipoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1987;24:267-9.
- 14) Zaret CR, Behrens MM, Eggers HM. Congenital ocular motor apraxia and brainstem tumor. *Arch Ophthalmol* 1980;98:328-30.
- 15) Lambert SR, Kriss A, Gresty M, et al. Joubert syndrome. *Arch Ophthalmol* 1989;107:709-13.
- 16) Steinlin M, Martin E, Largo R, et al. Congenital ocular motor apraxia: a neurodevelopmental and neuroradiological study. *Neuro-ophthalmology* 1990;10:27-32.
- 17) Campbell C, Mitui M, Eng L, et al. ATM mutations on distinct SNP and STR haplotypes in ataxia-telangiectasia patients of differing ethnicities reveal ancestral founder effects. *Hum Mutat* 2003;21:80-5.
- 18) Laake K, Jansen L, Hahnemann JM, et al. Characterization of ATM mutations in 41 Nordic families with ataxia telangiectasia. *Hum Mutat* 2000;16:232-46.
- 19) Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 1995;268:1749-53.
- 20) Gascon GG, Abdo N, Sigut D, et al. Ataxia-oculomotor apraxia syndrome. *J Child Neurol* 1995;10:118-22.
- 21) Woods CG, Taylor AMR. Ataxia telangiectasia in the British Isles: the clinical and laboratory features of 70 affected individuals. *Q J Med* 1992;82:169-79.
- 22) Date H, Onodera O, Tanaka H, et al. Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia is caused by mutations in a new HIT superfamily gene. *Nat Genet* 2001;29:184-8.
- 23) Moreira MC, Barbot C, Tachi N, et al. The gene mutated in ataxia-ocular apraxia 1 encodes the new HIT/Zn-finger protein aprataxin. *Nat Genet* 2001;29:189-93.
- 24) Bomont P, Watanabe M, Gershoni-Barush R, et al. Homozygosity mapping of spinocerebellar ataxia with cerebellar atrophy and peripheral neuropathy to 9q33-34, and with hearing impairment and optic atrophy to 6p21-23. *Eur J Hum Genet* 2000;8:986-90.
- 25) Tachi N, Kozuka N, Ohya K, et al. Hereditary cerebellar ataxia with peripheral neuropathy and mental retardation. *Eur Neurol* 2000;43:82-7.
- 26) Moreira MC, Barbot C, Tachi N, et al. Homozygosity mapping of Portuguese and Japanese forms of ataxia-oculomotor apraxia to 9p13, and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2001;68:501-8.
- 27) Shimazaki H, Takiyama Y, Sakoe K, et al. Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia: the aprataxin gene mutations. *Neurology* 2002;59:590-5.
- 28) Tranchant C, Fleury M, Moreira MC, et al. Phenotypic variability of aprataxin gene mutations. *Neurology* 2003;60:868-70.
- 29) Moreira MC, Klur S, Watanabe M, et al. Senataxin, the ortholog of a yeast RNA helicase, is mutant in ataxia-ocular apraxia 2. *Nat Genet* 2004;36:225-7.
- 30) Németh AH, Bochukova E, Dunne E, et al. Autosomal recessive cerebellar ataxia with oculomotor apraxia (ataxia-telangiectasia-like syndrome) is linked to chromosome 9q34. *Am J Hum Genet* 2000;67:1320-6.
- 31) Watanabe M, Sugai Y, Concannon P, et al. Familial spinocerebellar ataxia with cerebellar atrophy, peripheral neuropathy, and elevated level of serum creatine kinase, gamma-globulin, and alpha-fetoprotein. *Ann Neurol* 1998;44:265-9.

=ABSTRACT=

Sporadic Congenital Oculomotor Apraxia Associated with Ataxia

Samin Hong, M.D., Seunghan Han, M.D., Jongbok Lee, M.D.

The Institute of Vision Research, Department of Ophthalmology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To evaluate the natural clinical course of sporadic congenital oculomotor apraxia associated with ataxia.

Methods: In a retrospective study from June 1994 to March 2004, 3 patients with sporadic congenital oculomotor apraxia associated with ataxia were evaluated. Oculomotor apraxia and ataxia were checked.

Results: The three patients with sporadic congenital oculomotor apraxia associated with ataxia showed a decrease in head thrust which can be found specifically in oculomotor apraxia, and an improvement of oculomotor apraxia and ataxia over the 10-year observation period.

Conclusions: A favorable natural clinical course can be expected in a case of sporadic congenital oculomotor apraxia associated with ataxia in the absence of any clinical evidence of inheritance or genetic abnormality.

J Korean Ophthalmol Soc 46(8):1368-1373, 2005

Key Words: Ataxia, Congenital, Oculomotor apraxia, Sporadic

Address reprint requests to **Seunghan Han, M.D.**

Department of Ophthalmology, Yongdong Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine
#146-92 Dogok-dong, Kangnam-gu, Seoul 135-702, Korea

Tel: 82-2-3497-3442, Fax: 82-2-3463-1049, E-mail: shhan222@yumc.yonsei.ac.kr